

- infection. *Blood*, 98 : 280-286, 2001.
- 3) Ohga, S., Nomura, A., Takada, H., et al. : Epstein-Barr virus (EBV) load and cytokine gene expression in activated T cells of chronic active EBV infection. *J. Infect. Dis.*, 183 : 1-7, 2001.

## 関節リウマチにおけるヒアルロン酸の合成と分解について

Key words: hyaluronic acid,  
hyaluronic acid synthase (HAS),  
hyaluronidase,  
rheumatoid arthritis,  
synovial tissue

東邦大学医学部病理学講座  
宇月美和  
岩手医科大学医学部病理学講座先進機能病理学分野  
鎌滝章央 澤井高志  
東京都リハビリテーション病院リハビリテーション科  
佐々木喜子  
盛岡市立病院整形外科  
徳永勢二

### 要 旨

目的: ヒアルロン酸 (HA) は分子量によって異なる機能を持つとされる。筆者らは関節リウマチ (RA) 患者の滑膜組織における HA 合成酵素 (HAS-1, 2, 3) と HA 分解酵素 (Hyal-1, 2, 3) について検討し, さらに関節液や血液を含めて HA の代謝について検討した。

方法: 関節液中の HA 分子量を GPC-MALLS 法にて測定し, hyaluronidase 活性は HA 添加ゲルによる zymography から酵素活性として定量化した。さらに滑膜における HA 合成酵素および HA 分解酵素について組織学的に検討し, 関節液と滑膜での結果を比較した。

結果: RA で炎症が高度な滑膜では, 低分子 HA を産生する HAS-3 および Hyal が増加し, 高分子 HA を産生する HAS-1, -2 は減少していたが, HAS-3 や Hyal の陽性細胞数は滑膜の炎症の程度と相関していた。また, RA 患者の関節液中の hyaluronidase 活性は関節液中の HA 分子量と負の相関を示し, 滑膜における Hyals 陽性細胞数と関節液中の hyaluronidase 活性には正の相関が見られた。また, 滑膜中の HAS-3 や Hyal の陽性細胞数と関節液中の HA 分子量は負の相関を示していた。

結論: RA の炎症性滑膜では HAS-1, 2 が減少する一方で, HAS-3 と Hyal が増加し, HA の低分子化がなされる。HA の低分子化は, RA 患者の関節への物理的障害のほかに炎症性細胞の遊走や血管新生, サイトカインの活性化などによる関節炎の持続にも影響を与えるものと考えられる。

### はじめに

ヒアルロン酸 (HA) は全身の諸臓器に分布するが, 特に関節液や軟骨などの関節域に豊富で

ある。関節域ではおもに粘弾性物質として物理的な保護作用を示す。そのため, HA の減少は関節機能の障害に結びつく可能性が考えられる。また, その他に HA は細胞の分化, 成長, 移動

Hyaluronan metabolism in patients with rheumatoid arthritis.

Miwa Uzuki, Yoshiko Sasaki\*\*, Seiji Tokunaga\*\*\*, Akihisa Kamataki\*, Takashi Sawai\*.

Department of Pathology, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, \*Department of Pathology, Division of Leading Pathophysiology, Iwate Medical University, School of Medicine, \*\*Division of Rehabilitation, Tokyo Metropolitan Rehabilitation Hospital, \*\*\*Division of Orthopedics, Morioka Municipal Hospital.

(2010. 7. 5 受付, 2010. 7. 14 受理)

や接着をはじめ、CD44のリガンドとしての細胞機能の活性化など様々な機能を持つことが報告されている。これまで、筆者らはHAの関節での産生の変化について報告してきた。本稿ではさらに関節でのHAの分解、血中のHAについて報告する。

### 分子量によって異なるヒアルロン酸の機能

HAは物性的に高い粘弾性と保水性を有することから関節内では潤滑と衝撃緩和作用などの物性的な役割が指摘されているが、一方でその分子量に応じて異なる生物学作用を持つことが近年明らかにされてきている。高分子HAではNF- $\kappa$ Bなどのサイトカインを抑制し炎症を抑える作用や血管新生を抑制する作用、ストレス反応やシグナルカスケードを阻害する作用が認められる一方で、低分子HAではサイトカインの誘導、炎症や血管新生の亢進、さらに低分子のオリゴ糖では樹状細胞の活性化や熱ショック蛋白の発現誘導などまったく正反対の作用を持つとされている<sup>4)6)7)</sup>。

### 関節リウマチ (RA) 患者での HA の動態

関節リウマチ (RA) 患者においては健常者や変形性関節症 (osteoarthritis; OA) 患者と比較して関節液中のHA濃度や分子量の低下していることが報告されてきた<sup>1)</sup>。それによって、関節液としての機能低下 (粘弾性の低下) の他に低分子HAによって惹起される炎症の活性化がもたらされる可能性が考えられる。

また、その一方で、血清中のHA濃度に関しては健常者では平均25 ng/mlと低値であるのに対して<sup>2)</sup>、RA患者ではHA濃度が上昇しているという報告があるが<sup>12)</sup>、RA患者の血中HAの起源については一般には関節由来であるとする説が多い<sup>3)12)</sup>。HAの生体内での代謝は非常に早い<sup>1)</sup>が、その代謝のメカニズムの詳細は十分には明らかになっていない。生体内でHAの50%を含む皮膚では、HAの半減期は約一日で、軟骨のように見かけ上不活性な組織でさえ半減期は1~3週間であり、血流中では半減期は2~5分と非常に短い<sup>10)</sup>。

### 滑膜組織での HA の産生

筆者らのこれまでの検討では、滑膜組織でのHAは正常例やOA症例、RAの初期例で広範囲に分布が認められるものの、炎症が進行するにつれて分布が滑膜の表層に限局するようになり、やがてリンパ濾胞の形成をとともなう炎症の最盛期になると滑膜ではHAがほとんど証明されなくなるという結果であった<sup>11)</sup>。つまり、HAは炎症が高度になるとともに滑膜組織から消失していく。ここで問題になるのは、このHAの減少が滑膜からのHAの産生そのものが減少することによるものなのか、産生後に酵素などで分解されたために生じるものであるのかということである。

そこで我々は、HAの産生について合成酵素の酵素活性と*in situ* hybridizationによるmRNAの発現を検討した。HAが合成される際にUDP-glucoseをUDP-glucuronic acidに変換する酵素としてUDP-glucose dehydrogenase (UDPGD)が必要となるが、この酵素の活性を酵素組織化学にて証明することによりHAの合成能を間接的に証明した。ただし、このUDPGDはHAだけでなくコンドロイチン硫酸の合成の際にも発現する酵素であるため厳密にはHAの合成能のみを示すのではなくHAとコンドロイチン硫酸の両者の合成を示すため、あくまでもHA合成の間接的な証明方法である。それを考慮に入れながらUDPGD酵素活性を観察すると、RAの初期、中期、炎症が高度な進行期、線維化期と炎症がすすむにつれてUDPGDは減少し最後には証明されなくなった (図1)<sup>9)</sup>。

また、ヒトのおもなHA合成酵素はhyaluronic acid synthase (HAS) 1, HAS2, HAS3と3種類が知られているが、それぞれのHASによって合成されるHAの分子量は異なっており、HAS1, HAS2によって分子量200万Da程度の高分子、HAS3によって20万Da程度の低分子のHAが産生される。*in situ* hybridizationと免疫組織化学でそれぞれの陽性細胞の分布を検討した結果、HAS1とHAS2はともに

多層化した滑膜表層細胞に認められるが、HAS3は滑膜表層細胞の他に炎症性細胞、血管内皮細胞など多彩な細胞に認められた。また、症例間で比較してみると、HAS1とHAS2は外傷やOAなどの非炎症性の滑膜組織に多く、RAでは早期から活動期になるにつれて陽性細胞数は減少した<sup>9)</sup>。一方、HAS3は滑膜表層細胞の他に血管内皮細胞、炎症性細胞などで発現し、炎症が激しくなるにつれて陽性細胞が目立っていた<sup>9)</sup>。そこで滑膜中のHAS3陽性細胞数と滑

膜組織の炎症スコアとの関係について検討すると、炎症が高度な滑膜組織ではHAS3陽性細胞数も増加し、正の相関を示していた(図2)<sup>9)</sup>。また、滑膜組織を採取したのと同じ関節から採取された関節液のHA分子量を検討した結果、HAS3陽性細胞数の多い関節からの関節液ではHA分子量が低下する傾向が認められ、HAS3陽性細胞数と関節液中のHA分子量とは逆相関する結果となった。これら一連の結果はHAが分布、産生ともにRAの炎症の進行とともに徐々に滑膜組織から減少していく過程を示している。

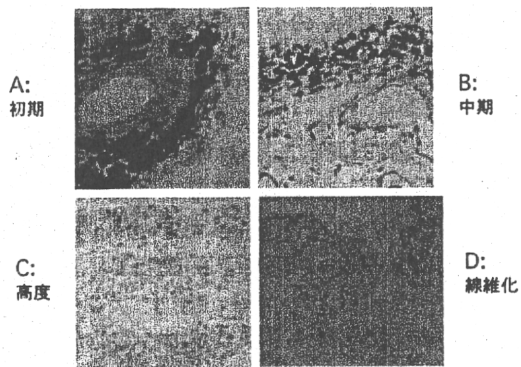


図1 UDPGD酵素活性(青紫色)

HAの合成過程で出現する酵素UDP GDの活性を証明する事によって、間接的にHAの合成活性を証明した。滑膜の炎症がA, B, C, Dと高度になるにつれてUDP GD酵素活性は減少していく。(文献9)より引用)

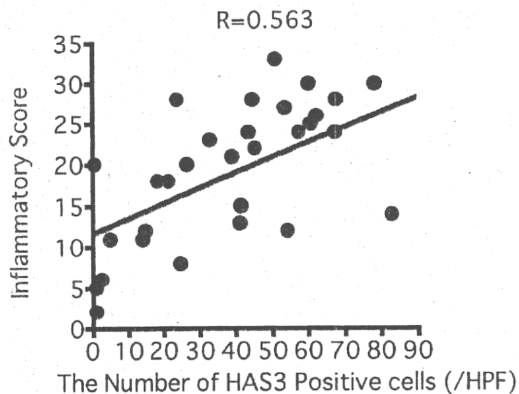


図2 RA滑膜組織におけるHAS3陽性細胞数と滑膜組織の炎症の程度との相関

RA滑膜組織でのHAS3 mRNA陽性細胞数は滑膜組織の炎症の程度(Rooneyによる炎症スコア)とは正の相関( $R=0.563$ )を示し、炎症が高度な滑膜組織ではHAS3陽性細胞数も多くなっていた。(文献9)より引用)

### 滑膜組織でのHAの分解<sup>8)</sup>

hyaluronidaseはヒトではhyaluronidase (Hyal)-1, 2, 3の他に数種類が報告されている。Hyal-1とHyal-2が主たるhyaluronidaseであるが、Hyal-1はヒト血清中から初めて単離されたhyaluronidaseである。Hyal-2は酸性条件下で活性を持ち、高分子量のHAを約50個の二糖単位に相当する20 kDaの限定サイズの断片に分解する基質特異性を持つ。HAはCD44とHyal-2のような受容体によって細胞表面に結合しHA-CD44-Hyal-2複合体を形成するが、Hyal-2による分解産物である20 kDaのHA断片は細胞内に取り込まれた後に、リソゾームに運ばれ、リソゾーム中のHyal-1によって小さな二糖に分解され、さらにこの二糖は $\beta$ -N-アセチルグルコサミニダーゼによって分解される。

関節液中のヒアルロン酸の低分子化も関節内のhyaluronidaseによって起こっていると考えられ、筆者らはRA患者の関節液中のhyaluronidase活性についてザイモグラフィを用いて定量化し、同一患者の関節液中のHA分子量や滑膜組織のhyaluronidase陽性細胞の発現数、分布との相関について検討した。

その結果、RA症例の関節液ではhyaluronidase活性値と関節液中のHA分子量とは負の相関を示していた(図3)<sup>9)</sup>。つまり、RA患者でhyaluronidase活性の高い症例では関節液中のHA分子量が低下している傾向が

みられた ( $R = -0.55$ )。さらに、滑膜組織での Hyal-1, 2 の mRNA の分布や陽性細胞数を検討すると、Hyal-1 および Hyal-2 の mRNA シグナルは、非炎症性のコントロールや滑膜の多層化のみられない線維化した RA 症例では陽性細胞数は陰性あるいはごく少数だったのに対し、RA で炎症の高度な活動期例では多層化し

た滑膜表層細胞で高度な陽性反応がみられ、陽性細胞数も多数認められ、酵素の産生が亢進していることが確認された<sup>8)</sup>。また、同一症例における関節液、滑膜組織での hyaluronidase 発現を検討すると、Hyal-1, Hyal-2 ともに滑膜組織中の陽性細胞数が多い症例ほど関節液中の HA 分子量が低下している傾向がみられ (図 4 A)<sup>8)</sup>、Hyal-1, Hyal-2 ともに滑膜組織中の陽性細胞数が多い症例ほど関節液中の hyaluronidase 活性が高値を示すという正の相関が見られた (図 4 B)<sup>8)</sup>。

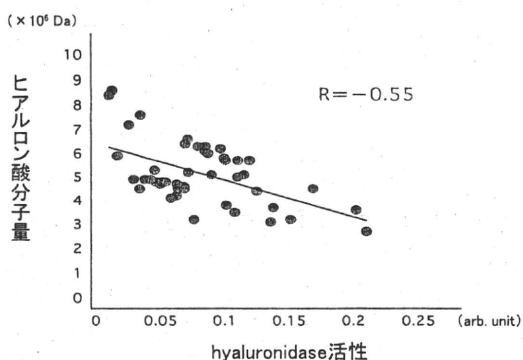


図 3 関節液中のヒアルロン酸分子量と hyaluronidase 活性との相関

Hyaluronidase 活性の高い症例では関節液中のヒアルロン酸分子量は低下している傾向が見られる。(文献 8) より引用)

### 血中 HA の分子量について

以上のように、RA 患者の関節液中の HA は濃度、分子量ともに減少し、滑膜組織では HA の分布が滑膜の炎症とともに減少していたが、その原因としては、RA の炎症性滑膜では高分子 HA を合成する HAS1, HAS2 が減少する一方で、低分子 HA を合成する HAS3 と HA を分解する Hyal-1, Hyal-2 が増加しており、その結果滑膜組織での HA の減少や関節液中の HA の低分子化や低濃度化がなされていると思

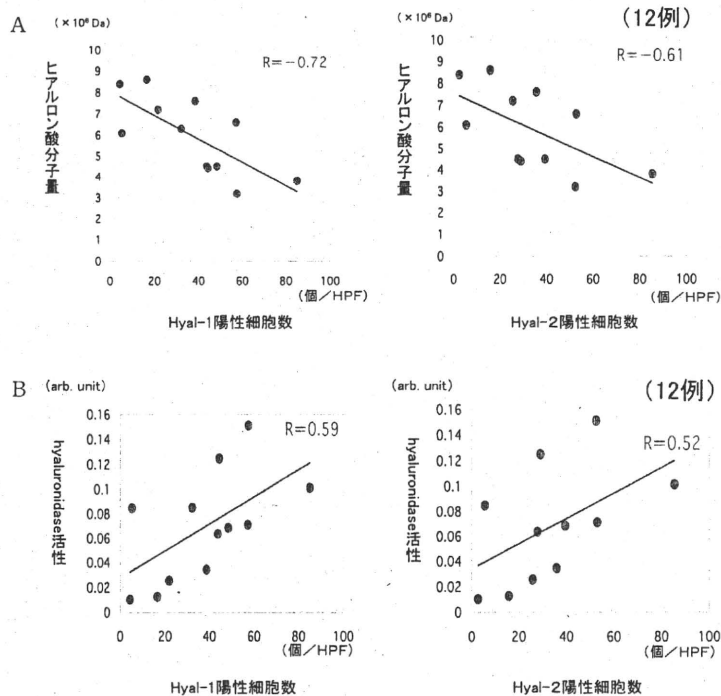


図 4 同一症例における関節液、滑膜組織での hyaluronidase の発現の検討

A: 関節液中の HA 分子量と滑膜中の Hyal 陽性細胞数との相関。

Hyal-1, 2 ともに滑膜組織中の陽性細胞数が多い症例ほど関節液中のヒアルロン酸分子量が低下している。

B: 関節液中の hyaluronidase 活性と滑膜中の Hyal 陽性細胞数との相関。

Hyal-1, 2 ともに滑膜組織中の陽性細胞数が多い症例ほど関節液中の hyaluronidase 活性が高値を示す。(文献 8) より引用)

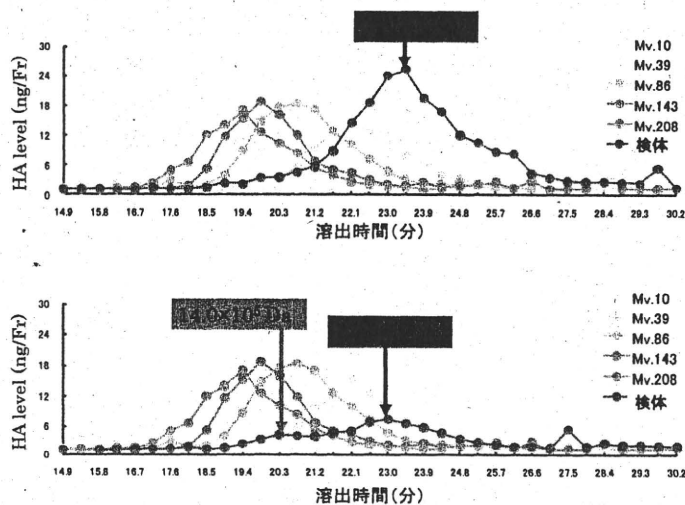


図5 代表的な2症例のHAクロマトグラム

上：分子量10-20万 Da の低分子域にピークを認めた。  
 下：分子量10-20万 Da の低分子域および分子量110-140万 Da の高分子域に2峰性の波形を認めた。(文献5)より引用

われた。血中 HA の濃度や分子量はこういった関節内の HA の状態を反映している可能性があり、血中 HA の濃度と分子量を測定することにより RA 患者の関節の状態を把握できる可能性がある。

筆者らはこれまで RA 患者血清中の HA 濃度を検討し、その病態との比較から血中 HA 濃度が高値な症例では軟骨の分解が亢進しつつある状態であるということを明らかにしてきたが<sup>12)</sup>、今回は RA 患者における血清中の HA 濃度上昇がいかなる分子量の HA に起因し、またその分子量分布が RA の病態とどのように関わっているのかということを検討するために、血中の HA 分子量と、hyaluronidase との関係について検討した。血中の HA 分子量については High performance liquid chromatography (HPLC) 法に加えて、HA と特異的に結合する蛋白である HA binding protein (HABP) を用いた方法を併用した<sup>5)</sup>。

その結果、RA 患者の血清中の HA 分子量はすべての症例に分子量10-20万 Da のピークが認められ、一部の症例においては、低分子域(分子量10-20万 Da) の他に高分子域(分子量110-140万 Da 周辺)にもピークを持つ波形が得られた(図5)<sup>5)</sup>。血清中の HA 濃度と分子量の関係をグラフにすると、低分子域と高分子域の両方にピークを示す症例と比較して低分子域のみの

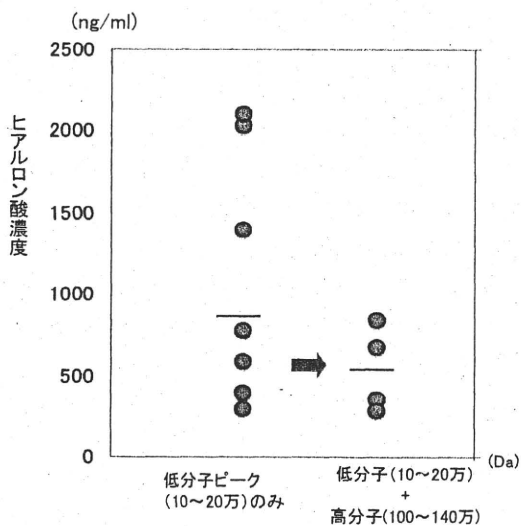


図6 血中 HA 濃度と分子量との関係

分子量10-20万 Da の低分子側にのみピークのある群では、2峰性(10-20万 Da と110-140万 Da)の群と比較して、血中 HA が高濃度である傾向が認められた ( $p=0.06$ )。(文献5)より引用)

症例では、HA 血中濃度が高い傾向がみられた(図6)<sup>5)</sup>。

血清中の hyaluronidase 活性については、関節液と同様の方法で検討したが、低分子域にのみピークを呈する症例では低分子域と高分子域の2つのピークを持つ症例群と比較して hyaluronidase 活性が有意に高値を示し、血清中の HA 濃度も高濃度であった<sup>5)</sup>。

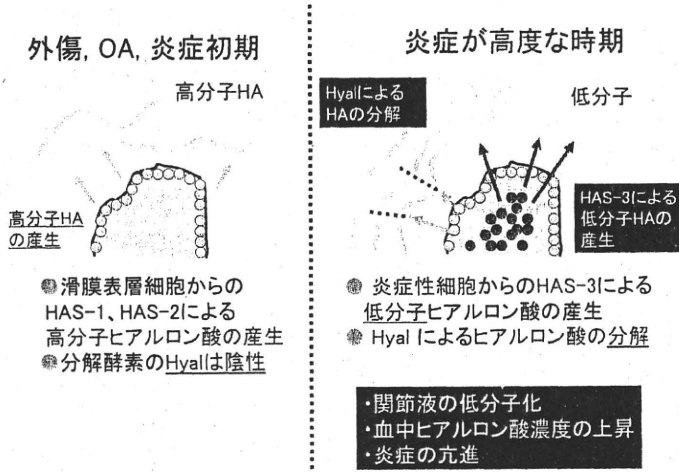


図7 関節内のHAの動態

RA患者で炎症が高度な時期では、HAS-3による低分子HAの産生やHyalによるHAの分解などにより、関節液のHAの低分子化や血中HA濃度の上昇、さらには炎症の亢進が引き起こされるものと思われる。

## まとめ

RA患者の炎症性滑膜組織や関節液ではHAの濃度や分子量が減少するが、これは①滑膜組織で高分子HAを合成するHAS-1, HAS-2の産生低下、②滑膜組織で低分子HAを合成するHAS-3の産生亢進、③滑膜組織でHAを分解するHyal-1, Hyal-2の産生亢進、④関節液内のHyaluronidase活性の亢進など複合的な要因によるものと思われる。また、RA患者の血中HAの分子量は20万Da程度の低分子と100万Da程度の高分子のものが含まれ、低分子の場合には血中HA濃度が増加する傾向がみられた。以上のようにRA患者の関節内ではHAの産生、分解が動的に行なわれており、低分子HAが優位となることによって関節液の粘弾性が低下し、関節に物理的障害をもたらすと同時に、炎症性細胞の遊走や血管新生、サイトカインの活性化などにより関節炎そのものの持続にも影響を与えるものと考えられる(図7)。

なお、この研究の一部は平成21年度科学研究費補助金(基盤研究(C)21590381)および東邦大学医学部プロジェクト研究費(No21-2)による。

## 文献

- 1) Balazs, E.A., Watson, D., Duff, I.F., et al.: Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum.*, 10, 357-376, 1967.
- 2) Elliott, A.L., Kraus, V.B., Luta, G., et al.: Serum hyaluronan levels and radiographic knee and hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians in the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.*, 52, 105-111, 2005.
- 3) Goldberg, R.L., Huff, J.P., Lenz, M.E., et al.: Elevated plasma levels of hyaluronate in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 34, 799-807, 1991.
- 4) Noble, P.W.: Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol.*, 21: 25, 2000.
- 5) 佐々木喜子, 宇月美和, 駒ヶ嶺正隆, 他: 関節リウマチ患者血清中のヒアルロン酸の分子量測定法とヒアルロニダーゼ活性に関する検討. *岩手医学雑誌*, 61: 83-92, 2009.
- 6) Termeer, C., Hennies, J., Voith, U., et al.: Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J. Immunol.*, 165: 1863-1870, 2000.
- 7) Termeer, C., Sleeman, J.P., Simon, J.C.: Hyaluronan-magic glue for the regula-

- tion of the immune response? Trends Immunol., 24, 112-114, 2003.
- 8) 徳永勢二, 宇月美和, 鎌滝章央, 他: 関節リウマチ患者の関節内でのヒアルロン酸分解酵素 (hyaluronidase) の発現と分布について. 岩手医学雑誌, 59 : 89-98, 2007.
  - 9) 宇月美和, 大内修二, 澤井高志, 他: 関節リウマチにおけるヒアルロン酸の動態—高分子ヒアルロン酸による治療の有効性を示す基礎的研究—. 臨床リウマチ, 17 : 126-134, 2005.
  - 10) 宇月美和, 徳永勢二, 澤井高志, 他: 関節リウマチにおける軟骨破壊とヒアルロン酸代謝. リウマチ科, 35 : 578-585, 2006.
  - 11) Uzuki, M., Watanabe, T., Katsura, Y., et al: Quantitative histochemical study of hyaluronic acid binding protein and the activity of uridine diphosphoglucose dehydrogenase in the synovium of patients with rheumatoid arthritis. Anal. Quant. Cytol. Histol., 21 : 75-80, 1999.
  - 12) Yamada, N., Uzuki, M., Rikimaru, A., et al.: Increased levels of circulating hyaluronate in the sera of patients with rheumatoid arthritis with special reference to joint destruction. Ryumachi, 34 : 752-760, 1994.



## 2 免疫・アレルギー疾患

### 症 例

#### 症例 351 発熱，リンパ節腫脹，紅斑

34 歳，女性。熱発と全身のリンパ節腫脹で発症。顔面頬部に紅斑が出現し，同部の生検では図 1 のような所見がみとめられた。

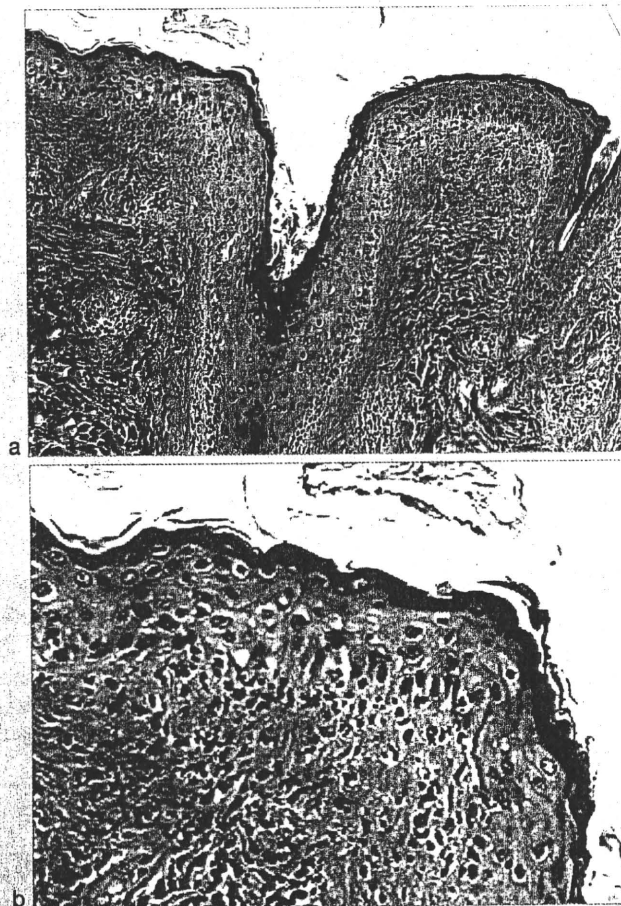


図 1

a : 皮疹部の HE 染色 (中倍率)

b : a の高倍率像。表皮の液状変性がみとめられる。

## ■ 診断

### 全身性エリテマトーデス(皮膚)

systemic lupus erythematosus(SLE)

## ■ 定義

全身性エリテマトーデスは、多彩な自己抗体の出現をはじめとした免疫異常を示す典型的な自己免疫疾患である。免疫複合体 immune complex(IC)の沈着により多臓器に障害を及ぼす。

## ■ 分類

エリテマトーデスには SLE のほかに以下の 2 病型があり、それぞれ特徴的な皮疹を呈するが、同様の皮疹は SLE でも出現する。

- ① 円板状エリテマトーデス discoid lupus erythematosus(DLE)：病変は皮膚に限られて全身症状を欠き、免疫異常はないか、あってもごく軽度。皮疹はやや隆起した境界明瞭な紅斑で鱗屑に覆われ、中心部は萎縮し瘢痕状となる。
- ② 亜急性皮膚エリテマトーデス subacute cutaneous lupus erythematosus(SCLE)：前頸部、肩、上腕部、上背部、顔面など主に陽に当たる部位を中心として出現する、平坦な輪状紅斑、あるいは落屑性紅斑である。抗 SS-A/Ro 抗体陽性を示すのが特徴。発熱や関節痛、筋肉痛など、全身症状はしばしばみられるが、その他の臓器病変はまれである。

## ■ 発症機序・病態生理

免疫異常の発症機序については本書、第 I 章 3 「I. 自己免疫疾患総論」の記載(p.46)を参照。また、ループス腎炎の詳細については本書、第 II 章 8 「腎・尿路系」の記載(p.632)を参照。腎、皮膚病変のほか、関節痛や精神神経症状、漿膜炎症状など、多彩な臨床症状を呈する。皮膚病変の発症機序については、DNA・抗 DNA 抗体複合体の形成や、紫外線などで刺激されることにより表皮細胞表面に出現した抗原に対する抗体依存性表皮細胞

傷害が想定されている。

## ■ 病理

**肉眼所見**：SLE では一部隆起を伴った対称性の頬部紅斑(蝶形紅斑)が特徴的とされるが、そのほか四肢などに滲出性浮腫性紅斑がみられる。

**組織所見**：SLE の皮疹では、病初期には真皮上層の血管周囲炎症細胞浸潤などの非特異的変化しかないが、進行するにつれ表皮萎縮、角質増生、毛孔での角栓形成、液状変性といった所見が出現する(図 1)。無疹部にも軽度の浮腫と血管周囲炎症細胞浸潤がみとめられる。こうした所見は病勢に応じて出現し、特に病初期では後述するループス帯試験 lupus band test が診断に有用となる。DLE の皮疹は基本的に SLE のそれに類似するが、主に毛孔での角栓形成が目立つ。炎症細胞浸潤は SLE より高度で、付属器や血管周囲にリンパ球優位のパターンを示し、リンパ球浸潤に伴い毛嚢皮脂腺の萎縮がみられる。また真皮にはムチン沈着がみとめられる。SCLE の皮疹は DLE の皮疹と比較して、表皮萎縮、真皮浮腫が強く、角質増生、炎症細胞浸潤が弱い傾向がある。毛嚢皮脂腺の萎縮は目立たない。

**蛍光抗体法所見**：肥厚した基底膜部に一致して種々の血漿蛋白の沈着がみとめられることが多い。帯状の沈着をみることからループス帯試験ともよばれる。SLE では肥厚した基底膜に沿い、IgG、IgM、C1q、時に IgA などの通常均質な沈着をみとめる。初期には IgM、完成した皮疹では IgG、補体の陽性率が高い。無疹部でも 50~60% は陽性となるが、露光部に比べ非露光部では陽性率は低くなる。なお、基底膜への沈着は SLE に限らず、混合性結合組織病 mixed connective tissue disease(MCTD)、シェーグレン Sjögren 症候群などの他疾患でもみとめられる。

(菅野祐幸)

## 症例 352 下肢の痛みおよび腫脹

34 歳，女性。自然流産の既往が 28 歳，30 歳に 2 回ある。最近左下肢の痛みおよび腫脹をみとめていた。今回バスで長時間移動後に突然，左半身の運動障害をみとめ，救急センターに救急搬送された。頭部 MRI では右中大脳動脈領域に梗塞をみとめ，血液凝固検査では aPTT のみ延長および  $\beta_2$ -GPI 依存性抗カルジオリピン抗体 (IgG) 陽性およびループスアンチコアグラント陽性であった。抗凝固療法を開始したものの，翌日梗塞巣から出血をみとめ，開頭手術をおこなったが，死亡した。

### ■ 診断

抗リン脂質抗体症候群 anti-phospholipid antibody syndrome (APS)

### ■ 定義

カルジオリピンやループス抗凝固因子などを含むリン脂質を抗原とする抗体が生じて，動静脈に血栓症をもたらすとみなされ，抗リン脂質抗体症候群とよばれてきた。しかし，実際はリン脂質と結合する  $\beta_2$ -グリコプロテイン I ( $\beta_2$ -GPI) に対する自己抗体が原因とされている。APS は原発性と SLE などの膠原病，自己免疫疾患に伴う二次性とに分類される。

### ■ 発症機序

抗カルジオリピン抗体の標的は，上述のように，リン脂質結合蛋白である  $\beta_2$ -GPI であることが判明した。この疾患は全身の動静脈に血栓症を引き

起こすが，抗  $\beta_2$ -GPI 抗体がなぜ血栓を引き起こすかについては，いくつかの説があるものの確定的なものはない。

### ■ 主要徴候

本症例の特徴は，全身の血管に血栓をつくりやすく，脳に生じると脳梗塞 (図 1，図 2)，心臓にできると心筋梗塞 (図 3，図 4)，肺に起こると肺梗塞 (図 5) を発症することである。妊娠胎盤にできると流産しやすくなることはよく知られており，習慣性流産の原因の 1 つとなっている。また，血栓症とともに血管炎も合併するが (図 6)，本症例の血管炎は血栓症を基盤としたものではないかと思われるが，詳細は不明である。

### ■ 病理

組織所見：動静脈に血栓を形成するのを特徴とするが，血栓は全身の様々な臓器に発生する。した

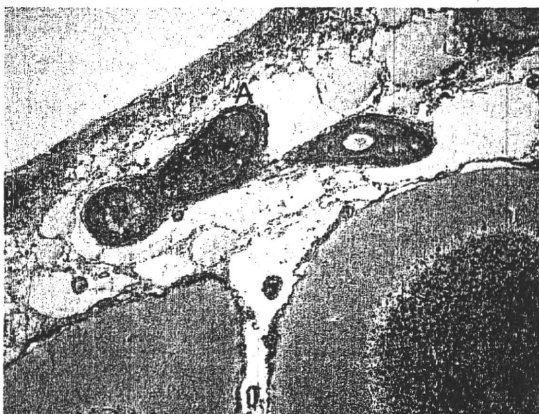


図 1 小脳のクモ膜下腔にみられた動脈血栓症 (HE 染色，低倍率) A=動脈 (以下，同)

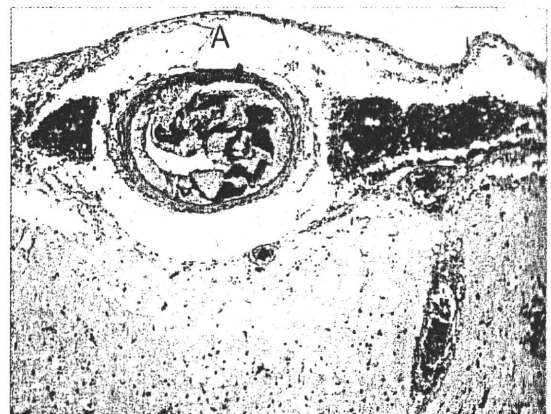


図 2 大脳のクモ膜下腔にみられた動脈血栓症 (HE 染色，低倍率)



図3 冠状動脈枝の線維性内膜肥厚(血栓/血管炎の跡)  
(エラスチカ Masson 染色, 低倍率)



図5 肺の動脈にみられた血栓症と周囲の肺組織の梗塞  
(エラスチカ Masson 染色, 低倍率)

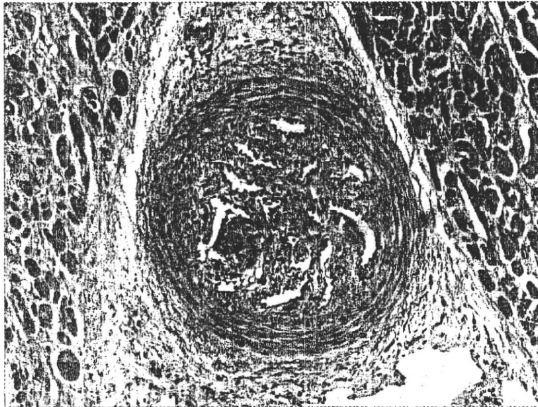


図4 心筋内動脈の血栓症の後の再疎通  
(HE 染色, 低倍率)

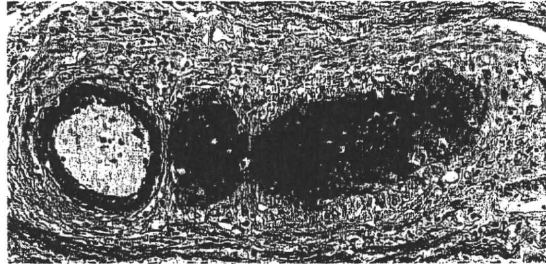


図6 筋組織の血管にみられたフィブリノイド血管炎  
(Azan-Mallory染色, 低倍率)

本症では動脈のみならず静脈にも、血栓症とフィブリノイド血管炎をみることがある。

がって、組織学的には血栓形成とそれに伴う梗塞を含む循環障害による乏血性の所見を特徴とする。また、しばしば結節性多発動脈炎 polyarteritis nodosa (PN) 様の血管炎を合併すること

もある。

(澤井高志)

## 症例 倦怠感および両手指の腫脹

61 歳、女性。シェーグレン Sjögren 症候群の既往がある。倦怠感の出現とともに両手指の腫脹がみられ、同部の生検では図 1 のような所見がみとめられた。

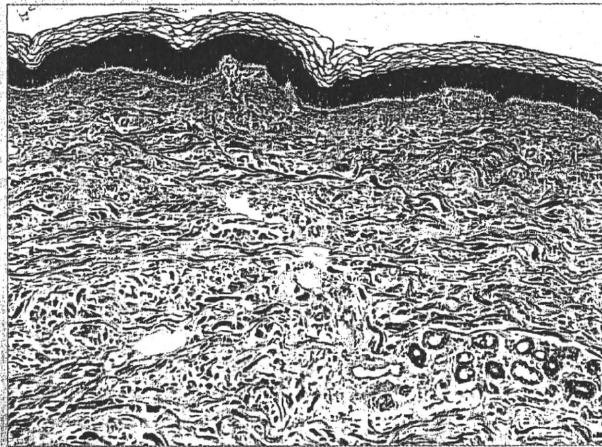


図 1  
手指の腫脹部皮膚の組織像(HE 染色, 中倍率)

### ■ 診断

強皮症 scleroderma

### ■ 定義

強皮症は、皮膚硬化を主症状とする原因不明の全身性結合組織性疾患である。病変が全身諸臓器に及ぶことから、全身性硬化症 systemic sclerosis (SSc) あるいは進行性全身性硬化症 progressive systemic sclerosis (PSS) ともいう。

### ■ 発症機序・病態生理

抗核抗体などの自己抗体が 90% 以上の症例で陽性を示し、自己免疫機序が想定されている。家族発症例は少なく、遺伝的要因の関与は小さい。本症の病態は、線維芽細胞の増殖および膠原線維とプロテオグリカンの産生増加を主体とする線維症と、血管内膜の肥厚による腔狭窄からなる小血管病変がある。前者により皮膚硬化や食道を主体とする消化管の蠕動低下、肺線維症がもたらされ、後者によりレイノー Raynaud 現象や皮膚潰瘍、腎クリーゼや肺高血圧症などの内臓病変がも

たらされる。

### ■ 分類

皮膚の硬化の範囲により、大きく以下の 2 型に分類される。

- ① 広汎性皮膚硬化型：皮膚硬化が四肢末梢から体幹に及ぶもので、進行が速く、内臓病変も強く予後が悪い。
- ② 限局性皮膚硬化型：皮膚硬化が肘関節より末梢と顔に限局する。予後は良好。

このほかに他の膠原病とのオーバーラップ症候群や不確定結合組織病の一部としてみられる場合もある。

### ■ 病理

肉眼所見：早期には手、顔が浮腫状に腫脹する。進行すると板状に硬化して光沢を呈し、顔貌は假面様になり、また色素沈着、脱毛、口唇周囲のしわも加わり、特徴的な顔貌を呈する。

組織所見：表皮は変化がないか、表皮突起の消失

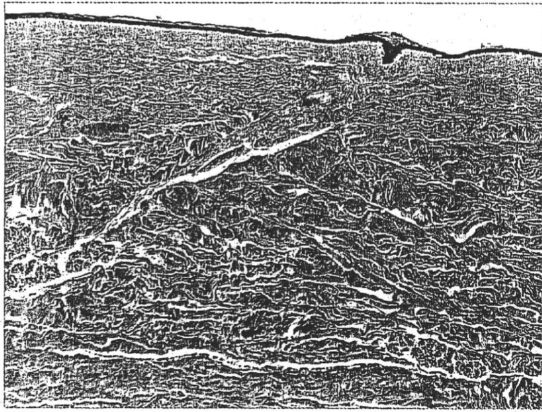


図2 硬化期の皮膚組織像 (HE染色, 低倍率)

を伴い萎縮, 平坦化する。浮腫期には, 真皮全層にわたる浮腫と膠原線維間の離開, 軽度の血管周囲性の炎症細胞浸潤をみる(図1)。病変が進行すると真皮下層に膨化した膠原線維が出現し, リンパ球を主とする炎症細胞浸潤が膠原線維間や血管周囲にみとめられる。血管壁は浮腫性となり, 内皮の膨化をみることもある。やがて真皮全層に膠原線維が膨化した像が見出され, 皮下脂肪組織の小葉間にも強い細胞浸潤, 線維化がみとめられることが多い。陳旧化すると炎症細胞浸潤は減衰し, 真皮の細胞数は減少し, 肥厚した膠原線維が均質化する。毛包, 皮脂腺は消退し, 汗腺は膠原

線維に取り囲まれ萎縮, 減少する。硬化部分は血管に乏しくなる(図2)。深部に病変が及ぶと, 脂肪組織と同様に筋膜にも線維化, 硬化をきたす。蛍光抗体法所見: 基底膜や真皮血管内に IgM, C3 の沈着をみとめることがあるが, 陽性率は低い。

### レイノー Raynaud 現象

指趾動脈の攣縮により虚血に陥った指・趾が蒼白となり, 次いでチアノーゼを呈し, さらに血流の再開により赤色調となる一連の現象をさす。

### 参考文献

#### Raynaud 現象

時に冷感, しびれを, 血流再開時に拍動性の痛みを感じる。この現象は, 原疾患を証明できない Raynaud 病(女性に多い。諸検査では異常を示さない)以外に, 二次的に膠原血管病(PSS, SLE, RA, DM, PM など), 閉塞性動脈疾患(ASO, atherosclerosis など), 肺高血圧, 血液異常(寒冷凝集素, クリオグロブリン血症, クリオフィブリノーゲン血症, Waldenström マクログロブリン血症など), その他(振動病, 凍傷, 薬剤[麦角製剤, メチセルジド,  $\beta$ -アドレナリンレセプターブロッカー, プレオマイシン, シスプラチン, ビンブラスチン]など)に随伴する。

(菅野祐幸)

## 症例 111 全身筋痛

52 歳，女性。最近はトイレからの立ち上がりが困難で便座式トイレを使うようになった。1 か月以上続く発熱と全身倦怠感および全身筋痛を訴え，来院。受診時，手背側の手関節に表皮剥離と紫紅色の皮疹(Gottron 徴候；図 1a)，両側眼瞼部に腫脹および紫紅色の皮疹(ヘリオトロープ疹；図 1b)をみとめ，近位筋を中心に把握痛をみとめていた。血液生化学検査では CRP\* 12.4 mg/dl, CPK\* 12,000 U/l と高値であった。右大腿部からの筋生検で血管周囲の炎症細胞浸潤および筋線維の変性および萎縮をみとめた(図 3)。ステロイドパルス療法および後療法としてプレドニゾン 1 mg/kg/日を投与され，CPK 低下し，全身倦怠感も改善した。

\*CRP=C 反応性蛋白 C-reactive protein, CPK=クレアチンホスホキナーゼ creatine phosphokinase



図 1  
a: Gottron 徴候。本疾患では指関節伸側に紅色かつ浸潤性の皮疹がみられる。  
b: ヘリオトロープ疹。本症例の 34%にみられ，比較的特徴的とされる上眼瞼の浮腫状の紫紅斑。

### ■ 診断

皮膚筋炎 dermatomyositis

### ■ 定義

横紋筋を広くに傷害する自己免疫性の炎症性疾患で，四肢近位筋と頸筋が主に標的となるが，心臓，消化管，肺，関節にも障害が及ぶ。この場合，皮膚症状を伴うものを皮膚筋炎 dermatomyositis (DM)，伴わないものを多発(性)筋炎 polymyositis (PM) とよぶ。

### ■ 特徴

血液学的検査ではクレアチンホスホキナーゼ creatine phosphokinase (CPK)，アルドラーゼ aldolase，乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase (LDH)，トランスアミラーゼが上昇し，筋原性の筋電図を呈する。指関節伸側にみられる浸潤性の皮疹であるゴットロン Gottron 徴候(図 1a)や，上眼瞼の浮腫性の紅斑であるヘリオトロープ疹 heliotrope rash(図 1b)は，皮膚筋炎に特異性が高い。また，皮膚筋炎は 5~10%の頻度で悪性腫瘍を合併することが知られている。

ase(LDH)，トランスアミラーゼが上昇し，筋原性の筋電図を呈する。指関節伸側にみられる浸潤性の皮疹であるゴットロン Gottron 徴候(図 1a)や，上眼瞼の浮腫性の紅斑であるヘリオトロープ疹 heliotrope rash(図 1b)は，皮膚筋炎に特異性が高い。また，皮膚筋炎は 5~10%の頻度で悪性腫瘍を合併することが知られている。

### ■ 発症機序

本疾患の原因は不明であるが，筋組織が傷害を受けるため血中の筋原性の酵素が上昇する。直接筋組織を傷害する自己抗体は知られていない。筋組織にみられる炎症性細胞は CD8 陽性細胞が優位であり，CD4 陽性細胞や B 細胞の数は少ない。また，筋線維間にある小血管炎周囲にも炎症性細胞

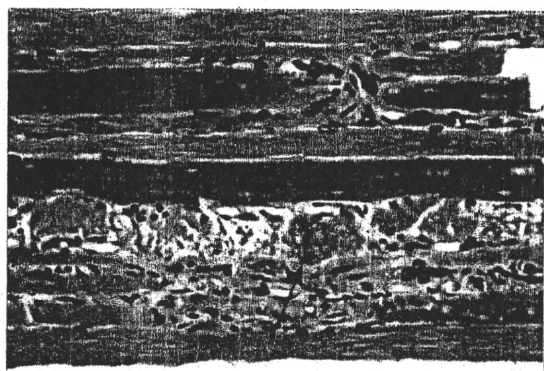


図2 筋炎 (HE 染色, 中倍率)  
筋線維間にリンパ球, マクロファージなどの炎症性細胞が浸潤し, 筋線維は筋径の不同, 横紋の消失, 凝固壊死(矢印)や変性などがみられるようになる。

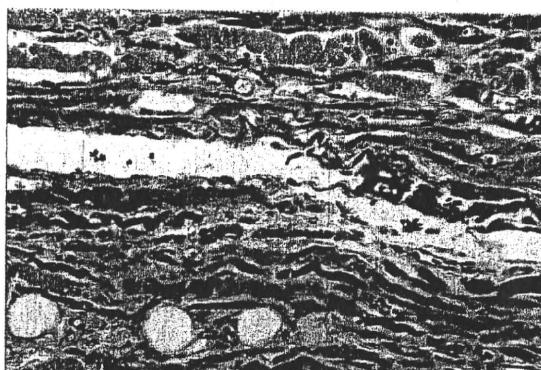


図3 筋炎の慢性化 (エラスチカ Goldner 染色, 中倍率)  
慢性化したものでは本図のように筋線維間に線維化がみられるようになる。筋線維の直径は大小不同で, 間質には脂肪化もみられる。

胞浸潤や血管炎をみとめることもある。

## ■ 病理

**肉眼所見**：DM の発症年齢は小児期と成人の二峰性, PM の場合は 20 歳以降の成人に多い。両者ともゆっくりとした筋力低下で四肢近位筋, 体幹筋の筋力低下を特徴とする。

**組織所見**：活動性の場合は浮腫性変化が起こり, 非活動性では脂肪変性像, 線維化像がみとめられる。傷害部位は PM では内転筋群, DM では大腿四頭筋群に多い。筋線維は塩基性に染まり, 中心核, 多核化を示し, 筋径の大小不同, 間質の脂肪化, 線維化がみられ(図3), 血管病変の近くでは凝固壊死もみとめられる(図2)。筋周膜や筋内膜の間質および血管周囲に炎症性細胞の浸潤像, 壊死線維の貪食像をみとめる。PM の場合は DM と異なり主体となる炎症の場は筋鞘内であり, リンパ球が正常の筋線維を取り囲み, さらに内部へ侵入する像をみとめる。DM では炎症性細胞の浸潤は筋周膜自体や筋周膜および筋束内の比較的太い血管周囲にみとめられる。炎症性細胞浸潤や傷害筋線維の分布は筋束周辺部に強く, 筋束周辺の筋線維に 2~7 層にわたり萎縮した像(perifascicular atrophy)をみとめることが多い。浸潤する炎症性細胞は DM では B 細胞と CD4 陽性細胞, PM では CD8 陽性細胞が多い傾向にある。これは, DM が液性免疫, PM が細胞性免疫に起因するということを裏付けるものである。なお, 本症例の筋組織以外にみられる病変は間質性肺炎, 多

くはびまん性肺胞傷害 diffuse alveolar damage (DAD), 通常型間質性肺炎 usual interstitial pneumonia (UIP) 様の組織所見をとる。また, 筋症状を呈さない amyopathic dermatomyositis は肺症状が強く, 予後が悪いという報告もある。

## ■ 鑑別診断

### ① 封入体筋炎 inclusion body myositis (IBM)

ウイルス性といわれるが, 詳細は不明。細胞質内にフィラメント様封入体(アミロイド)をもつのが特徴的である。50 歳代以上で遠位筋が侵される。筋病理所見では, 縁取り空胞 rimmed vacuole をみとめる筋線維が散在し, 筋内膜主体にリンパ球浸潤をみとめ, 角張った萎縮筋線維が集簇する像もみとめられる。

### ② 結節性多発動脈炎 polyarteritis nodosa

全身性の血管炎の部分現象として筋周膜に存在する小動脈にフィブリノイド壊死をきたすことが多い。DM でも血管周囲に炎症性細胞の集簇をみるが, 一般には静脈である。傷害筋の分布は血管支配によるが, 筋を支配する神経傷害の形になって現れることもある。

### ③ サルコイド筋症 sarcoid myopathy

全身性のサルコイドーシス sarcoidosis の部分現象として筋内に非乾酪性の肉芽腫を血管周囲に認めることが多いが, 壊死に陥る傾向は少ない。

(澤井高志)



## 症例 35 関節の痛みと変形

52歳、女性。20歳過ぎから、発熱とともに全身の関節痛と腫脹が出現。本症を診断後、解熱鎮痛薬、免疫療法を施行し、症状は一進一退するものの、最終的には関節の変形がひどく、疼痛と運動障害がみられたため、関節置換術を施行された。

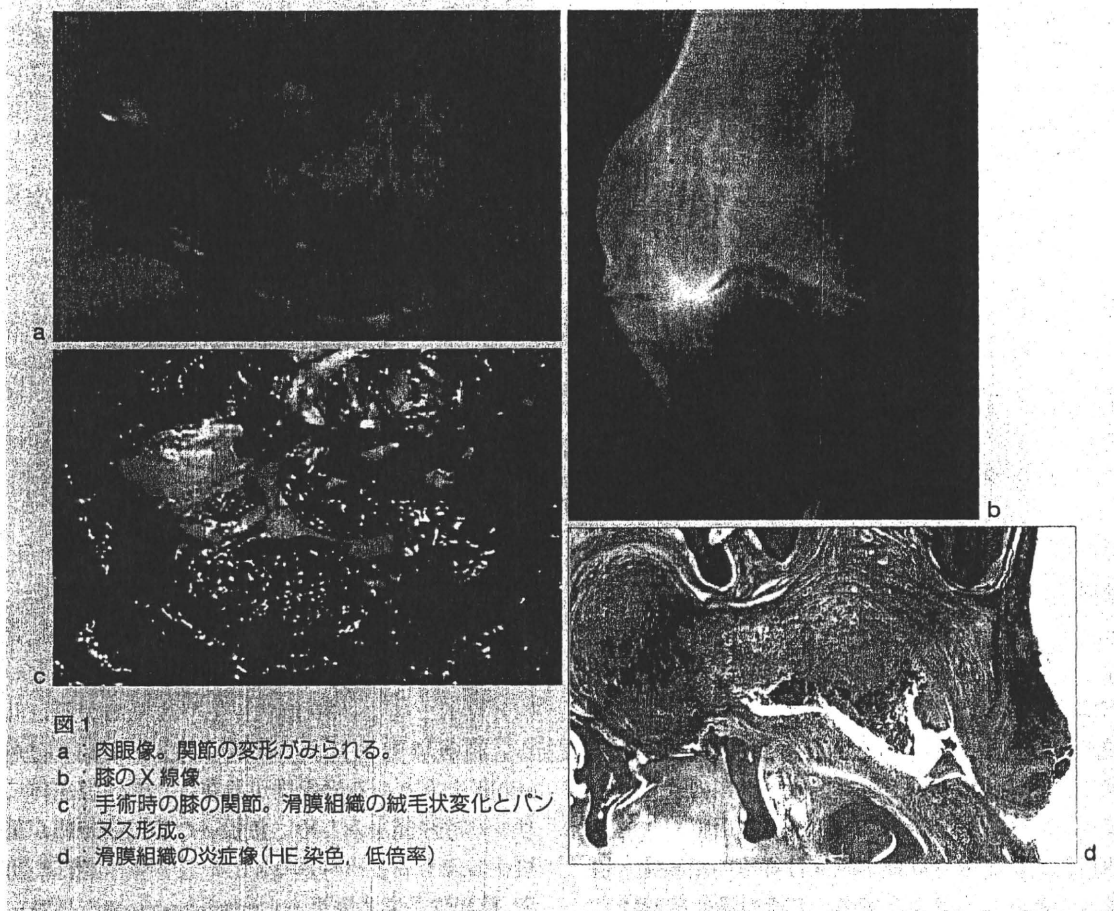


図1  
a 肉眼像。関節の変形がみられる。  
b 膝のX線像  
c 手術時の膝の関節。滑膜組織の絨毛状変化とパンヌス形成。  
d 滑膜組織の炎症像(HE染色、低倍率)

### ■ 診断

関節リウマチ rheumatoid arthritis(RA)

### ■ 定義

関節リウマチ(RA)は免疫異常にもとづく全身性の慢性、炎症性疾患である。病変の主座は関節滑膜であり、滑膜の炎症を伴った増殖から、次第に周辺の軟骨・骨の侵食、関節の破壊、変形にいたる。一方で、関節外の症状としては皮下結節、皮膚潰瘍、多発性神経炎などの血管炎による症状や肺線維症、アミロイドーシスがみられることが

ある。

### ■ 病因

原因については大きく外的因子と内的因子があげられている。外的因子については細菌、ウイルスなどがあげられる。内的因子としては、遺伝子素因としてはHLA-DR4、DR1などがあげられている。また、T細胞の機能の異常、サイトカインの発現、蛋白分解酵素の関与も指摘されているが、病因については、未だ明らかではない。

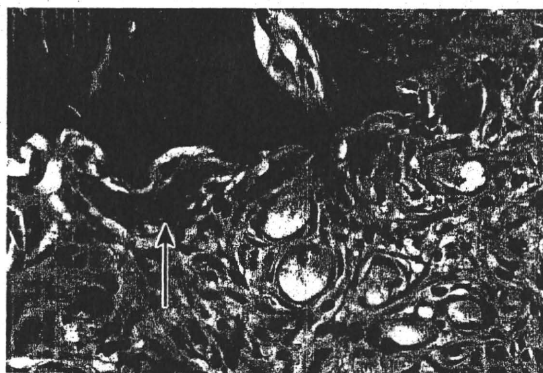


図2 軟骨・骨破壊 (HE染色, 高倍率)  
骨の周囲には破骨細胞(矢印)や単球, 線維芽細胞様細胞が増殖し, 骨を吸収する。

### ■ 病理

**肉眼所見**：RAは全身性疾患ではあるが、標的臓器は全身の関節であり、滑膜に始まった炎症は軟骨、骨を破壊し(図1c;赤く“なめこ”のようにみえるのが炎症性の滑膜で、これが軟骨、骨を破壊し関節の破壊を引き起こす)、最終的には関節の変形をきたす(図1a)。一般にはX線の変化にしたがって、stage 1~4に分類されるが、stage 1は滑膜の炎症、stage 2は軟骨の破壊、stage 3は軟骨の消失、stage 4は関節の強直である(図1b参照)。

#### 組織所見：

- ① RAの炎症の特徴は、1)滑膜組織の絨毛性増殖と表層細胞の多層化(図1c参照)、2)血管の新生、3)リンパ球を主体とする炎症性細胞の浸潤、4)軟骨、骨の破壊(図1d)を特徴とする。このなかで、RAでは特に「パヌス pannus」という言葉が重要である。パヌスとはRAにみられる軟骨、骨を破壊する炎症性の肉芽組織であり、このパヌスの中に多彩な炎症性細胞とそれが産生する様々なサイトカインや蛋白分解酵素がみとめられる。なお、骨破壊については破骨細胞はもちろんであるが、そのほかに単核細胞、紡錘形の滑膜線維芽細胞なども関与していることが明らかになった(図2)。
- ② RAで血管炎や全身症状の強く現れる状態を悪性関節リウマチ malignant rheumatoid arthritis(MRA)とよぶ(次項参照)。
- ③ RAを特徴づける組織変化は、リウマチ結節で

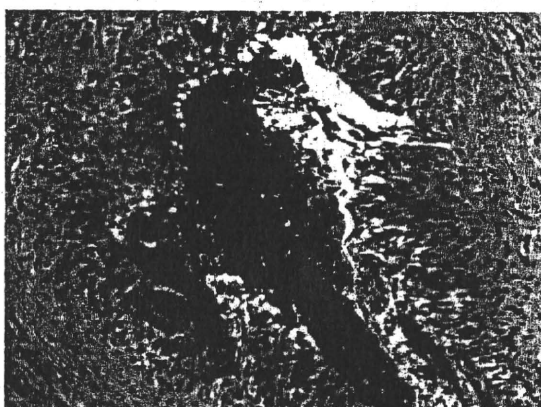


図3 リウマチ結節 (HE染色, 中倍率)  
69歳, 男性。リウマチ関節炎で治療中に右前腕皮下に腫瘤が出現。腫瘤はリウマチ結節で、壊死物質を中心に柵状に配列するマクロファージと周辺の線維の増生から構築されている。

[図：長岡中央総合病院のご協力による]

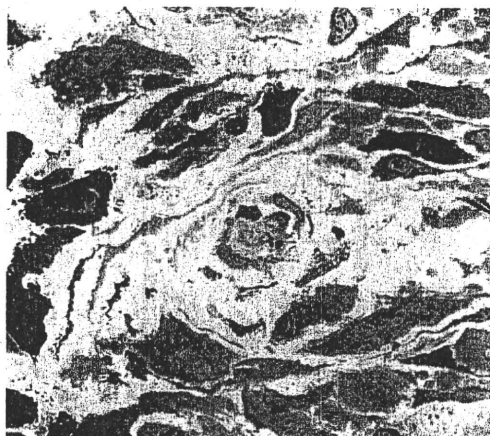


図4 電子顕微鏡像 (×1,000)

ある。リウマチ結節は肘、後頭部などの物理的に刺激を受けやすいところにある。組織学的には中心部に壊死を有し、周囲を組織球性細胞が取り囲む(図3)。一見、結核の肉芽腫に類似するが、リウマチ結節は中心部に免疫グロブリンや補体の沈着を示す。

**電顕所見**：滑膜組織には紡錘形の形をとる線維芽細胞様滑膜細胞(図4)がみられるが、この細胞は形、機能ともに多彩である。

**X線所見**：膝の関節腔は消失し、上下の骨がじかに接するようになり、刺激によって反応性の骨形成がみられる(図1b)。

(澤井高志)

## 症例 356 発熱，末梢神経障害，血行障害

61歳，男性。約30年前に関節リウマチを発症し加療されてきたが，発熱とともに四肢末端の知覚鈍麻と運動障害が出現し，両下腿後面に潰瘍を形成した。肺炎を併発して死亡した。剖検の結果，全身の臓器に図1a～cのような所見がみとめられた。

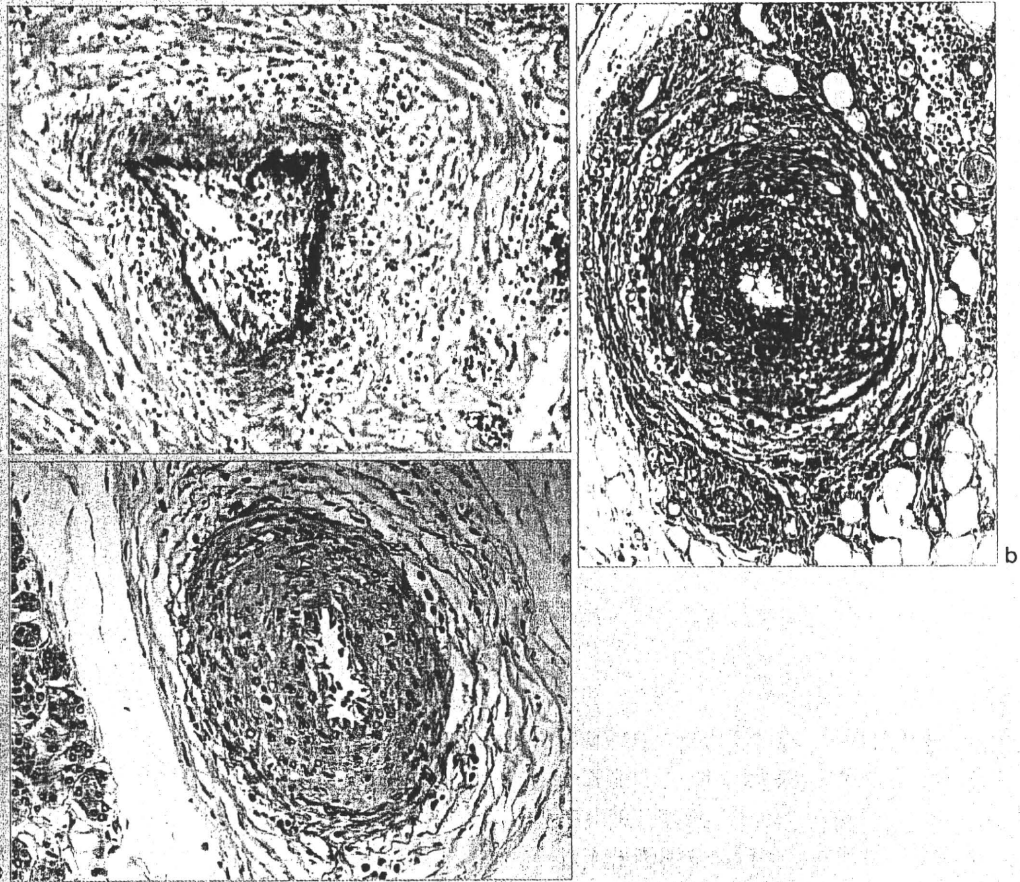


図1  
a: 肺間質内のフィブリノイド型動脈炎(エラスチカ Goldner 染色，中倍率)  
b: 関節周囲筋組織内の汎動脈炎(HE 染色，中倍率)  
c: 顎下腺組織内の陳旧性の動脈炎(エラスチカ Goldner 染色，中倍率)

### ■ 診断

悪性関節リウマチ

malignant rheumatoid arthritis (MRA)

### ■ 定義・分類

血管炎を伴う関節リウマチ rheumatoid arthritis (RA) には，欧米では rheumatic vasculitis (RV) という用語が用いられている。この概念には，①

皮膚に微小血管炎を呈する場合，②多臓器にわたる関節外症状を示す全身性の系統的動脈炎を示し，生命予後の悪い場合，③四肢末端，皮膚の末梢性動脈炎を示し，多発性神経炎，皮膚潰瘍，指趾壊疽を示すものの生命予後は全体として良好な場合，が含まれている。このうち②，③について，日本では悪性関節リウマチ (MRA) の用語が一般化している。

## ■ 発症機序・病態生理

系統的動脈炎と同様、現在でも不明である。

## ■ 病理

**肉眼所見：**皮膚の血管炎はRA患者の1~5%の頻度で見られ、肉眼的には紫斑や紅斑を示す。一方、全身性動脈炎の大部分は、古典的な結節性多発動脈炎 polyarteritis nodosa (PN) とほとんど区別のできない壊死性動脈炎を示す。PNと同様、中小の筋性動脈が標的となるが、PNよりは多少小型の動脈が侵される場合が多く、またPNと異なり、腎の動脈はそれほど障害されない。

**組織所見：**皮下組織内の小動脈、細動脈および細静脈、小静脈の小血管レベルでの壊死性血管炎の像を示す。ここでは、白血球破碎性血管炎 leukocytoclastic vasculitis として壊死性静脈炎の像や、フィブリノイド型の汎動脈炎として皮膚の

PNと区別できない像をとる。

一方、全身性動脈炎の病理組織像は、フィブリノイド壊死が顕著な血管炎(図1a)や、フィブリンの析出は少ないものの、炎症細胞浸潤が著しく、壁構造の破壊を伴う全層性の汎動脈炎(図1b)といった新鮮な血管炎の像、および陳旧化した血管炎の像として、壁構造の破壊とそれに引き続く線維化を示す像(図1c)や高度の内膜肥厚を呈し、器質化した血栓による閉塞を示す血栓性動脈炎がみとめられる。末梢性動脈炎は皮膚や筋の中にある小動脈の血栓性肉芽腫性動脈炎で始まり、次第に中、またはより太い動脈の血栓形成へと移っていく。この型が全身性動脈炎に移行することは少ない。

(菅野祐幸)

